

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 33/40, 7/48, 9/16, 47/48	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/14199 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. April 1998 (09.04.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05291 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. September 1997 (26.09.97) (30) Prioritätsdaten: 196 40 364.2 30. September 1996 (30.09.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESellschaft [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). FUSSNEGGER, Bernhard [DE/DE]; Von-Hutten-Strasse 1, D-67489 Kirrweiler (DE). LANG, Siegfried [DE/DE]; Thomas-Mann-Strasse 22, D-67071 Ludwigshafen (DE). (74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: TOPICAL PRODUCTS AS PROPHYLACTIC OR CURATIVE AGENTS FOR BACTERIAL SKIN INFECTIONS (54) Bezeichnung: TOPISCHE MITTEL ZUR PROPHYLAXE ODER BEHANDLUNG BAKTERIELLER HAUTINFEKTIONEN (57) Abstract <p>The present invention relates to topical products intended for use as prophylactic or curative agents for bacterial skin infections, containing at least one polymeric complex substantially consisting of hydrogen peroxide, a suitable polymer for the complex formation thereof, possibly another bactericidal compound and possibly a metal salt or a metal colloid.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft topische Mittel zur Behandlung oder Prophylaxe bakterieller Hautinfektionen, die wenigstens einen Polymerkomplex enthalten, der im wesentlichen aus Wasserstoffperoxid, einem zur Komplexbildung mit Wasserstoffperoxid geeigneten Polymer, gegebenenfalls einer weiteren bakteriziden Verbindung und gegebenenfalls einem Metallsalz oder Metallkolloid aufgebaut ist.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Topische Mittel zur Prophylaxe oder Behandlung bakterieller Hautinfektionen

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft topische Mittel zur Prophylaxe und Behandlung bakterieller Hautinfektionen, die wenigstens einen Polymerkomplex enthalten, der im wesentlichen aus Wasserstoffperoxid, einem zur Komplexbildung mit Wasserstoffperoxid geeigneten Polymer, gegebenenfalls einer weiteren bakteriziden Verbindung und gegebenenfalls einem Metallsalz oder -Kolloid aufgebaut ist.

Die bakterizide Wirkung des Wasserstoffperoxids wird in vielfältiger Weise für die Desinfektion von Flüssigkeiten und Gegenständen sowie für die topische Therapie infektiöser Erkrankungen im human- und im veterinärmedizinischen Bereich genutzt. Seine topische Anwendung kann sowohl in Form flüssiger Zubereitungen, beispielsweise wäßriger Lösungen zum Spülen von Körperhöhlen oder Fisteln, in Form fester Zubereitungen, z.B. als Komplexe des Wasserstoffperoxids mit Harnstoff, oder in Form von Salzen oder Verbindungen, die bei Hydrolyse oder Zerfall Wasserstoffperoxid bilden, erfolgen. Die bakterizide Wirkung solcher Zubereitungen erstreckt sich auf grampositive und gramnegative Kokken, Bazillen oder Spirochäten sowie auf eine Reihe von Hefen und Pilzen. Darüber hinaus wird Wasserstoffperoxid aufgrund seiner reinigenden und hämostatischen Wirkung auch für virale Infekte und Entzündungen, die nicht von Mikroorganismen hervorgerufen werden, angewendet.

Die prinzipielle Einschränkung bei der Anwendung von Wasserstoffperoxid ist jedoch seine Neigung zur Zersetzung bei Einwirkung von Wärme oder Licht oder in Gegenwart von Verunreinigungen wie Staub, verschiedenen Metallsalzen sowie alkalisch reagierenden Substanzen. Zwar beruht seine bakterizide Wirkung auf diesen Zersetzungsreaktionen, die Lager- und Gebrauchsfähigkeit seiner Zubereitungen wird jedoch eingeschränkt, da der Gehalt an Wasserstoffperoxid abnimmt.

Es hat sich gezeigt, daß Wasserstoffperoxid in Form von Komplexen mit Polymeren, vorzugsweise Polyvinylpyrrolidonen, stabilisiert werden kann. Solche Komplexe sind bekannt und beispielsweise in US-A 3,376,110, US-A 3,480,557, US-A 5,077,047, US-A 5,108,742, WO-A 91/07184 und WO-A 92/17158 beschrieben. Diese Komplexe sind in der Regel feste stabile Pulver, die sich leicht handhaben lassen und in eine Vielzahl von Zubereitungen eingearbeitet werden können. Ihre Verwendung für die Behandlung der Akne vulgaris ist

in der US-A 5,130,124 beschrieben. Als nachteilig kann sich bei diesen Komplexen auswirken, daß die Freisetzung des Wasserstoffperoxids von der Bindungsstärke an das Polymer abhängt, die Entfaltung seiner Wirkung jedoch von seinem Zerfall und damit von
5 den im System enthaltenen Zersetzungskatalysatoren (Staubpartikel, basische Verunreinigungen, Metallspuren) abhängt.

Für eine umfassende Therapie bakterieller Hautinfektionen ist es oftmals erforderlich, die bakterizide Wirkung des Wasserstoffperoxids mit weiteren therapeutischen Wirkungen zu kombinieren. So
10 werden bei der kosmetischen Aknebehandlung oftmals keratolytisch wirkende Substanzen wie Salicylsäure oder Schwefel (siehe G.A. Novak in "Die kosmetischen Präparate", Band 1, Verlag für chemische Industrie, Augsburg, 1982, S. 202 ff) oder Vitamin A-Säure
15 eingesetzt. Ferner ist bekannt, daß α -Hydroxycarbonsäuren keratolytisch wirken (siehe W. Smith, SÖFW-Journal, 121. Jahrgang 14/95, S. 1013 ff). Die genannten Substanzen können jedoch zu Hautreizungen, Hautrötungen oder Allergien, seltener auch zu starken Entzündungsreaktionen führen. Andererseits ist bekannt,
20 daß α -Hydroxysäuren oder Salicylsäure Komplexe mit Polyvinylpyrrolidon bilden (siehe D. Horn und W. Ditter, J. Pharm. Sci. 71, 1982, 1021 ff).

Es ist weiterhin bekannt, daß Polyvinylpyrrolidon als Schutzpolymer für metallische Kolloid-Lösungen, beispielweise von Kupfer,
25 Silber (Hirai et al., Makromol. Chem. Rapid Commun. 5 (1984) 381), Palladium, Gold, Rhodium oder Platin, eingesetzt werden kann. Esumi et al. beschreiben die Herstellung kolloidaler Silberlösungen in Anwesenheit von Vinylalkohol und N-Vinylpyrrolidon
30 (J. Appl. Polym. Sci. 44 (1992) 1003) oder Polyvinylpyrrolidon-Homopolymeren (Hirai et al. J. Macromol. Sci. Chem. A13 (1979) 633). Auch bimetallische Kolloide, insbesondere zum Einsatz als Katalysatoren, wurden von Wang et al. (Polymer Bulletin 25 (1991) 139) beschrieben.

35 Es ist ferner bekannt, daß Silberionen in Form von Silbersalzen toxikologisch unbedenkliche Antiseptika mit breitem Wirkspektrum darstellen. So wird 1 %-ige Silbernitratlösung Neugeborenen zur Credé-Prophylaxe (Vermeidung von Gonoblennorrhoe) direkt nach der
40 Geburt in den Bindehautsack appliziert.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein topisches Mittel zur Behandlung bakterieller oder viraler Hautinfektionen bereitzustellen, das einerseits eine kontrollierte Wirkung
45 des bakteriziden Bestandteils gewährleistet und gleichzeitig wei-

3

tere therapeutisch sinnvolle Wirkungen zeigt, ohne daß die bekannten Nachteile des Standes der Technik auftreten.

Diese Aufgabe konnte überraschenderweise gelöst werden durch
5 polymergebundenes Wasserstoffperoxid, wobei im Polymer zusätzlich eine weitere therapeutisch aktive Substanz und gegebenenfalls ein Metallkolloid oder Metallsalz gebunden ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher ein Mittel zur Prophylaxe oder Behandlung bakterieller oder viraler Hautinfektionen,
10 enthaltend wenigstens einen Polymerkomplex, der im wesentlichen aufgebaut ist aus

- a) Wasserstoffperoxid
- 15 b) wenigstens einem zur Bindung des Wasserstoffperoxid geeigneten Polymer,
- c) gegebenenfalls einer weiteren therapeutisch aktiven Verbindung und
- d) gegebenenfalls einem Metallkolloid oder Metallsalz

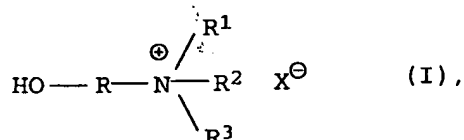
20

mit der Maßgabe, daß die Polymerkomplexe wenigstens eine der Komponenten c) oder d) enthalten.

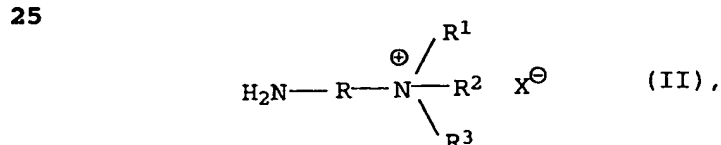
Unter C_1 - C_n -Alkyl versteht man im folgenden lineare, verzweigte
25 oder cyclische Alkylgruppen mit 1 bis n Kohlenstoffatomen. Beispiele sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, 2-Ethylhexyl oder n-Decyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Unter C_1 - C_n -Alkylen versteht man lineare oder verzweigte Alkyleneinheiten, beispielsweise Methylen, Ethylen, Ethyliden, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-Propylen, 1,1-,
30 1,2-, 1,3-, 1,4-, 2,2-, 2,3-Butylen. Arylgruppen sind Phenyl oder Naphthyl, die gegebenenfalls 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkylgruppen oder Halogenatome als Substituenten tragen.

35 Bei dem polymeren Bestandteil b) der im erfindungsgemäßen Mittel enthaltenen Polymerkomplexe handelt es sich vorzugsweise um ein Homo- oder Copolymer eines oder mehrerer N-Vinyllactame. Bevorzugte N-Vinyllactame sind N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylmorpholin-3-on, N-Vinyloxazolidin-4-on
40 und deren Mischungen. Als Comonomere kommen insbesondere N-Vinylheterocyclen in Frage, z.B. Vinylpyridine oder Vinylimidazole, die gegebenenfalls einen oder mehrere C_1 - C_4 -Alkylreste oder Phenylreste tragen. Als Beispiele seien genannt: N-Vinylimidazol sowie 2-Methyl-1-vinylimidazol, 4-Methyl-1-vinylimidazol, 5-Methyl-1-vinylimidazol, 2-Ethyl-1-vinylimidazol, 2-Propyl-1-vinylimidazol, 2-Isopropyl-1-vinylimidazol, 2-Phenyl-1-vinylimidazol, 2-Vinylpyridin, 4-Vinylpyridin sowie 2-Methyl-5-vinylpyridin.

- Weiterhin können eingesetzt werden C₁-C₈-Alkylvinylether, z.B. Methylvinylether, Ethylvinylether, n-Propylvinylether, i-Propylvinylether, n-Butylvinylether, i-Butylvinylether, t-Butylvinylether, 2-Ethylhexylvinylether, Vinylester von C₁-C₁₀-Alkyl- oder C₆-C₁₀-Arylcarbonsäuren, z.B. Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinylbutyrat, Vinylhexanoat, Vinyl-2-ethylhexanoat, Vinyldecanoat, Vinyl Laurat, Vinylstearat oder Vinylbenzoat. Weiterhin kommen Ester der Acrylsäure oder der Methacrylsäure mit C₁-C₁₂-Alkanolen, vorzugsweise C₁-C₄-Alkanolen in Frage. Beispiele hierfür sind
- 10 Methyl(meth)acrylat, Ethyl(meth)acrylat, n-Butyl(meth)acrylat. Weitere mögliche Comonomere sind konjugierte C₄-C₈-Diene wie Butadien oder Isopren, Vinylaromaten wie Styrol, α-Methylstyrol oder Vinyltoluole und kationisch modifizierte Vinylmonomere. Bei letzteren handelt es sich beispielsweise um monoethylenisch ungesättigte C₃-C₅-Carbonsäureester mit Aminoalkoholen der Formel
- 15



- 20 in der R für C₂-C₅-Alkylen steht, R¹, R², R³ unabhängig voneinander für H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇ stehen und X[⊖] ein Anion bedeutet. Geeignet sind außerdem Amide dieser Carbonsäuren, die sich von Aminen der Formel



- 30 ableiten. Die Substituenten in Formel II und X[⊖] haben die gleiche Bedeutung wie in Formel I. Geeignete Carbonsäuren sind beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure(anhydrid), Fumarsäure und Itaconsäure. Als kationisch modifizierte Vinylmonomere eignen sich auch Salze oder Quaternisierungsprodukte von N-Vinylimidazol und 1-Vinyl-2-methylimidazol.
- 35

Die erfindungsgemäß verwendeten Polymerisate enthalten die genannten N-Vinyllactame in Mengen oberhalb 20 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 99 Gew.-% und insbesondere 35 bis 80 Gew.-% und die Co-

40 monomere in Mengen von bis zu 80 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 70 Gew.-% und insbesondere 20 bis 65 Gew.-% einpolymerisiert, wobei die Gewichtsteile jeweils auf das Polymerisat bezogen sind.

Weiterhin können diese Polymerisate in Mengen von bis zu

45 20 Gew.-%, vorzugsweise bis zu 5 Gew.-% und insbesondere 0,1 bis 3 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Polymerisat, vernetzend wirkende Monomere mit einpolymerisiert enthalten. Geeignete Vernet-

zer sind in der Regel Verbindungen, die wenigstens 2, nicht konjugierte, ethylenisch ungesättigte Doppelbindungen im Molekül enthalten. Beispiele hierfür sind N,N'-Methylenbisacrylamid, Polyethylenglykoldiacrylate und Polyethylenglykoldimethacrylate, 5 Trimethylolpropantriacrylat, Trimethylolpropantrimethacrylat, Ethylenglykoldiacrylat, Propylenglykoldiacrylat, Butandioldiacrylat, Hexandioldiacrylat, Hexandioldimethacrylat, Diacrylate und Dimethacrylate von Blockcopolymerisaten aus Ethylenoxid und Propylenoxid, zweifach bzw. dreifach mit Acrylsäure oder Methacrylsäure veresterte mehrwertige Alkohole wie Glycerin oder Pentaerythrit, Triallylamin, Tetraallylethylendiamin, Trimethylolpropaniallylether, Pentaerythrittriallylether, N,N'-Divinylethylenharnstoff und/oder N,N'-Divinylpropylenharnstoff. Weiterhin kommen als vernetzende Monomere Divinylaromaten in Frage, wie bei 15 spielsweise Divinylbenzol, aber auch Dicyclopentadien, Vinyl(meth)acrylat, Vinylnorbornen, Tricyclodecenyl(meth)acrylat.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden wasserlösliche Polymerisate eingesetzt. Hierbei bedeutet "wasserlöslich", daß die 20 erfindungsgemäß verwendeten Polymerisate bei 20°C eine Löslichkeit von wenigstens 0,5 g, vorzugsweise wenigstens 2 g und insbesondere wenigstens 5 g in 100 g Wasser aufweisen. Bevorzugte Comonomere sind in diesem Fall Vinylacetat, Vinylpropionat, Methylacrylat, Ethylacrylat, n-Propylacrylat, n-Butylacrylat, Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Acrylnitril, Methacrylnitril und 25 Vinylimidazol. Ebenfalls geeignet sind Copolymerisate der N-Vinyllactame untereinander. Besonders bevorzugt werden Copolymerere aus N-Vinylpyrrolidon und N-Vinylcaprolactam, N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat sowie Homopolymere des N-Vinylpyrrolidons. 30 Diese wasserlöslichen Homo- und Copolymerisate weisen in der Regel K-Werte nach Fikentscher (siehe Cellulose-Chemie 13, S. 48-64 und S. 71-94 (1932)) im Bereich von 10 bis 110, vorzugsweise 20 bis 100 auf.

35 Die Herstellung der wasserlöslichen Polymerisate auf N-Vinyl-lactam-Basis ist an sich bekannt und beispielsweise in DE-A 22 18 935 oder der älteren Anmeldung P 196 09 864.5 beschrieben. Ihre Herstellung erfolgt vorzugsweise durch radikalische Lösungspolymerisation in einem wäßrigen oder alkoholischen 40 Lösungsmittel, beispielsweise in Wasser, Methanol, Ethanol, i-Propanol oder deren Mischungen.

Als Initiatoren für die radikalische Polymerisation kommen insbesondere jene in Frage, die für die radikalische Polymerisation in 45 wäßriger Lösung geeignet sind. Besonders geeignet sind aliphatische oder cycloaliphatische Azoverbindungen, z.B. 2,2'-Azobis(isobutyronitril), 2,2'-Azobis(2-methylbutyronitril),

2,2'-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril), 1,1'-Azobis(1-cyclohexan-carbonitril), (2-Carbamoylazo)isobutyronitril, 4,4'-Azobis-(4-cyanovaleriansäure) und deren Alkalimetall- und Ammoniumsalze, Dimethyl-2,2'-azobisisobutytrat, 2,2'-Azobis[2-(2-imidazolin-5
2-yl)propan], 2,2'-Azobis(2-amidinopropan) und die Säureadditionssalze der beiden letztgenannten Verbindungen. Weiterhin kommen als Initiatoren Wasserstoffperoxid, Hydroperoxide in Kombination mit geeigneten Reduktionsmitteln oder Persalze in Frage. Geeignete Hydroperoxide sind beispielsweise t-Butylhydroperoxid, 10 t-Amylhydroperoxid, Cumolhydroperoxid und Pinanhydroperoxid, jeweils in Kombination mit beispielsweise einem Salz der Hydroxymethansulfinsäure, einem Eisen(II)-Salz oder Ascorbinsäure. Geeignete Persalze sind insbesondere Alkalimetallperoxodisulfate. Die verwendete Initiatormenge, bezogen auf die Monomere, liegt im 15 Bereich von 0,02 bis 15 mol-%, vorzugsweise 0,05 bis 3 mol-%.

Die Polymerisation wird üblicherweise bei einem neutralen pH-Wert im Bereich von 5 bis 9 durchgeführt. Sofern notwendig, wird der pH-Wert durch Zugabe einer Base wie Ammoniak oder einer Säure wie 20 HCl oder eines Puffersystems eingestellt bzw. aufrechterhalten. Sind niedrige Molekulargewichte erwünscht, kann die Reaktion auch in Gegenwart einer das Molekulargewicht der Polymerisate regelnden Verbindung durchgeführt werden. Hierbei handelt es sich beispielsweise um Aldehyde wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd oder Allylverbindungen wie Allylalkohol. Weiterhin können 25 Regler eingesetzt werden, die Schwefel in organisch gebundener Form enthalten. Hierbei handelt es sich beispielsweise um Butylmercaptan, n-Hexylmercaptan, n-Dodecylmercaptan, wasserlösliche Verbindungen wie beispielsweise Hydrogensulfite, Disulfite, 30 Ethylthioglykolat, Cystein, 2-Mercaptoethanol, Mercaptoessigsäure, 3-Mercaptopropionsäure, Thioglycerin, Diethanolsulfid, Thiodiglykol, Thioharnstoff oder Dimethylsulfoxid.

Die entstandenen Polymerisat-Lösungen weisen im allgemeinen Feststoffgehalte im Bereich von 3 bis 70 Gew.-%, bevorzugt 30 bis 35 60 Gew.-% auf. Sie können so wie sie bei der Polymerisation anfallen ohne weitere Isolierung oder Behandlung für die erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt oder aber durch Fällung oder Entfernung des Lösungsmittels als Trockensubstanz isoliert werden. 40 den.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform werden unlösliche Polymerisate eingesetzt. Solche Polymerisate werden erhalten, wenn man die Monomere in Gegenwart eines der obengenannten Ver- 45 netzer polymerisiert. Die Polymerisate können jedoch auch nachträglich durch physikalische Einflüsse, wie z.B. Strahlung oder durch chemische Reaktion mit einer bi- oder polyfunktional-

len Verbindung, die mit den in den Polymerisaten enthaltenen funktionellen Gruppen reagieren kann, vernetzt und damit unlöslich gemacht werden. Solche Verfahren sind dem Fachmann bekannt und in der Literatur beschrieben. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der unlöslichen Polymerisate sind die sogenannten Popcorn-Polymerisate (Römpf, Chemie-Lexikon, 9. Aufl. "Popcorn Polymerisate" und dort zitierte Literatur). Die Herstellung solcher Popcorn-Polymerisate ist beispielsweise in EP-A 88 964 und EP-A 438 713 beschrieben. Sie werden in der Regel durch Substanz-, Lösungs- oder Fällungspolymerisation der Monomere, vorzugsweise in Gegenwart geringer Mengen eines Vernetzers (0,1-4 Gew.-%, bezogen auf Monomere) hergestellt.

Als weitere therapeutisch wirksame Bestandteile c) enthalten die erfindungsgemäß verwendeten Polymerkomplexe gegebenenfalls Verbindungen, die ausgewählt sind unter Aldehyden, vorzugsweise Dialdehyden, α -Hydroxycarbonsäuren, Arylcarbonsäuren, Aryldicarbonsäuren, Hydroxyarylcarbonsäuren oder hydroxysubstituierten Aromaten. Bevorzugt werden solche Substanzen, die bei topischer Anwendung pharmazeutisch verträglich sind. Bevorzugte Aldehyde sind z.B. Glutaraldehyd oder Glyoxal. Unter den α -Hydroxycarbonsäuren finden vorzugsweise Glykolsäure, Milchsäure, Hydroxyoctansäure, Äpfelsäure, Brenztraubensäure und Zitronensäure Verwendung. Geeignete aromatische Carbonsäuren sind beispielsweise Benzoesäure, Phthalsäure, Isophthalsäure oder Terephthalsäure. Geeignete Hydroxyarylcarbonsäuren sind beispielsweise Salicylsäure, 3-Hydroxybenzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäure, 2,4-Dihydroxybenzoesäure, 3,4-Dihydroxybenzoesäure und 3,5-Dihydroxybenzoesäure. Wie bereits oben erwähnt, werden die genannten Verbindungen vermutlich vom Polymerisat komplex gebunden.

Gegebenenfalls enthalten die erfindungsgemäß verwendeten Polymerkomplexe als Metallkomponente d) ein Metallsalz oder Metallkolloid vorzugsweise des Kupfers, Silbers, Golds, Rhodiums, Iridiums, Palladiums oder Platins. Besonders bevorzugt sind Kolloide oder Salze des Kupfers oder des Silbers, insbesondere des Silbers. Geeignete Silbersalze sind beispielsweise Silbernitrat, Silberacetat, Silberlactat, Silberphosphat, Silberchlorid, Silberbromid, Silberhydroxid, Silbercarbonat, Silberoxid, Silberperiodat oder der Natriumchlorid-Silberchloridkomplex ($\text{Na}[\text{AgCl}_2]$). Silberkolloide sind beispielsweise dadurch erhältlich, daß man wäßrige Lösungen eines geeigneten Silbersalzes mit einem Reduktionsmittel wie Wasserstoff, Ascorbinsäure, Ribose, Glucose, Hydrazin, einem Aldehyd oder einem Alkohol behandelt (siehe Römpf, Chemie-Lexikon, 9. Aufl. "Kolloide").

Die Polymerkomplexe der erfindungsgemäßen Mittel enthalten Wasserstoffperoxid in der Regel in Mengen von 0,5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 23 Gew.-% und insbesondere 6 bis 15 Gew.-%, jeweils bezogen auf den fertigen Polymerkomplex. Der Polymerisat-
5 gehalt beträgt in der Regel 50 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise 74 bis 95 Gew.-% und insbesondere 83 bis 94 Gew.-%. Der Gehalt an weiteren therapeutisch wirksamen Substanzen c) liegt im Bereich von 0 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise 0,0005 bis 10 Gew.-% und insbesondere 0,01 bis 3 Gew.-%. Der Metallgehalt in den Polymerkomple-
10 xen beträgt in der Regel 0 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,005 bis 3 Gew.-% und insbesondere 0,01 bis 2 Gew.-%.

Die Herstellung der Polymerkomplexe kann auf verschiedene Arten und Weisen erfolgen und hängt von der Art der verwendeten Poly-
15 mere sowie der Bestandteile c) und d) ab. Bei Verwendung löslicher Polymere hat sich die Sprühtrocknung oder Sprühgranulation bewährt. Hierbei werden vorzugsweise wäßrige Lösungen der Polymere mit Lösungen von Wasserstoffperoxid mit Lösungen der Wirkstoffe c) und/oder der Metallsalze bzw. Dispersionen der Metall-
20 kolloide (Komponente d) unter Einsatz von Mehrstoffdüsen gemeinsam sprühgetrocknet oder granuliert. Die Lösungen können auch zuvor vermischt worden sein. Auch ist es möglich, durch Metallsalze oder Kolloide stabilisierte Wasserstoffperoxid-Lösungen einzusetzen. In einer anderen Variante wird ein Metallkolloid in Gegen-
25 wart eines Polymers aus einer wäßrigen Lösung durch eines der genannten Reduktionsmittel abgeschieden. Über die Abscheidung von Metallkolloiden in Gegenwart von Vinylpyrrolidon-Polymerisaten wurde in der Literatur berichtet (siehe oben). Die erhaltene Dispersion wird dann zusammen mit einer Wasserstoffperoxid-Lösung
30 sprühgetrocknet. Auch hier ist es möglich, die Lösungen zuvor zu vermischen. Die verwendeten Polymerlösungen können durch Auflösen des Polymers in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem wäßrig alkoholischen oder wäßrigen Lösungsmittel hergestellt werden. Auch ist es möglich, die bei der Polymerisation
35 anfallenden Lösungen direkt zu verwenden. Im erfindungsgemäßen Verfahren wird Wasserstoffperoxid in Form 30 bis 70 gew.-%-iger, vorzugsweise 30 bis 60 gew.-%-iger wäßriger Lösungen eingesetzt.

Die Verfahren zur Sprühtrocknung oder Sprühgranulierung sind dem
40 Fachmann bekannt. Auch im vorliegenden Fall kann die Gewinnung der festen Polymerkomplexe in Sprühtürmen herkömmlicher Bauart erfolgen. Als Trocknungsgase werden inerte Gase wie beispielsweise Stickstoff verwendet, die im Gegenstrom oder vorzugsweise im Gleichstrom mit den Flüssigkeitstropfen durch den Trocknungs-
45 turm geleitet werden. Die Turmeingangstemperatur des Gases liegt in der Regel bei 60 bis 180°C, vorzugsweise bei 100 bis 160°C, und die Turmausgangstemperatur bei 40 bis 100°C, vorzugsweise bei 60

bis 90°C. Der Druck liegt in der Regel im Bereich von 0,6 bis 1,5 bar, vorzugsweise erfolgt die Trocknung bei Normaldruck. Der entstandene Feststoff kann in üblicher Weise von dem Gasstrom, beispielsweise durch ein Zyklon oder Filtersäcke, abgetrennt werden. Man erhält auf diese Weise ein frei fließendes Pulver mit einem Restlösemittelgehalt < 7,5 Gew.-%, bezogen auf den fertigen Polymerkomplex. Die Teilchengröße im entstandenen Pulver liegt im allgemeinen bei 10 bis 150 µm, bei Sprühgranulation können Teilchengrößen von bis zu 450 µm erreicht werden.

10

Eine andere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Komplexe besteht darin, daß man die unlöslichen Formen der N-Vinyllactam-Polymerisate im Wirbelbett mit Wasserstoffperoxid, dem Wirkstoff c) und gegebenenfalls dem Metallsalz oder Metallkolloid d) umsetzt. Auch hier kann die Metallkomponente zuvor mit der Wasserstoffperoxid-Lösung vermischt werden.

In einer weiteren Ausführungsform weisen die erfindungsgemäß verwendeten Komplexe einen schalenförmigen Aufbau auf. Dieser schalenförmige Aufbau wird dadurch erreicht, daß man die obengenannten Bestandteile a), b), c) und gegebenenfalls d) in der für den gewünschten Aufbau notwendigen Kombination oder Reihenfolge in einer geeigneten Apparatur, beispielsweise einem Dragierkessel oder einem Wirbelschichtgranulator, sukzessive auf einen festen Träger aufträgt. Auch diese Verfahren sind dem Fachmann im Prinzip bekannt. Bei diesem festen Träger handelt es sich um anorganische Oxide wie Titandioxid, Aluminiumoxid, Siliciumdioxid, Silikate, Alumosilikate, organische Trägermaterialien wie Zellulose, Stärke, unlösliche Polymerisate, vorzugsweise solche, die zur Komplexbildung mit Wasserstoffperoxid geeignet sind, insbesondere solche auf Polyvinylactambasis. Der letztgenannte Träger kann bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexe auch als Komponente b) dienen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen, schichtförmig aufgebauten Polymerkomplexe geschieht dadurch, daß man auf den Träger in einer der obengenannten Apparaturen die Lösungen oder Suspensionen der Komponenten a) und c) und gegebenenfalls b) und/oder d) unter den Bedingungen, wie sie für die Polymerkomplexpulver beschrieben worden sind, aufsprüht. Dieser Vorgang kann gegebenenfalls wiederholt werden, bis die gewünschten Konzentrationsverhältnisse der Komponenten eingestellt sind. Die Komponenten können über Mehrstoffdüsen gleichzeitig oder aber sukzessive in beliebiger Reihenfolge aufgesprüht werden.

45

10

Soll eine pH-Wert abhängige Freisetzung des Wasserstoffperoxids, der Wirkstoffe c) und des Metalls erfolgen, können die Komplexe mit einem polymeren Filmbildner, der bei einem bestimmten pH-Wert in Lösung geht oder quillt, überzogen werden. Durch geeignete

- 5 Wahl dieser Filmbildner kann eine Freisetzung sowohl im sauren wie im alkalischen Milieu initiiert werden. Solche Filmbildner können bei schalenförmig aufgebauten Komplexen auch die einzelnen Schichten gegeneinander abgrenzen, so daß z.B. eine erste Schicht bei einem neutralen pH den Wirkstoff freisetzt und eine innere
- 10 Schicht erst oberhalb oder unterhalb eines bestimmten pH-Wertes. Geeignete polymere Filmbildner sind aus der Galenik bekannt. Dabei handelt es sich beispielsweise um Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Vinylpyrrolidon-Vinylacetatcopolymer, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Schellack, Copolymerisate von Acrylsäure oder Methacrylsäure mit (Meth)acrylsäureestern, z.B. Copolymere aus Ethylacrylat und Methacrylsäure (z.B. Kollicoat® MAE 30D, oder Endragile®) oder Copolymerisate von Dimethylaminomethacrylsäure mit neutralen Methacrylsäureestern.

20

Bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Komplexe sind wie folgt aufgebaut:

- Kern: Polymer b) mit Komponente a); Schale: Polymer b) mit Komponente c) und gegebenenfalls Komponente d);
 - 25 - Kern: Polymer b) mit Komponente a); Schale 1: polymerer Filmbildner (s.o.); Schale 2: Polymer b) mit Komponente c) und gegebenenfalls Komponente d);
 - Kern: Polymer b) mit den Komponenten a) und d); Schale 1: polymerer Filmbildner (s.o.); Schale 2: Polymer b) mit Komponente c) und gegebenenfalls d).
- 30

- Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Polymerkomplexe, sei es als Polymerpulver oder als schalenförmiges Granulat, können weitere Bestandteile zugegen sein, die die Verarbeitung der erfindungsgemäßen Polymerkomplexe vereinfachen oder deren Wirkungsspektrum erweitern. Beispielsweise kann man bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexe Tenside zusetzen, die anschließend im Komplex verbleiben. Diese können in Kontakt mit Keimen die Wirkung des eigentlichen Desinfektions-Systems Wasserstoffper-
- 35 oxid/Metall/Polymer erhöhen und als Lösungsvermittler bzw. Netzmittel dienen. Geeignete Tenside können sowohl kationischer, anionischer als auch nichtionischer Natur sein. Beispiele hierfür sind Natriumdodecylsulfat, Dodecyltrimethylammoniumbromid, Dimethylalkylbenzylammoniumchlorid, Polysorbatfettsäureester sowie
- 40 ethoxylierte Mono-, Di- und Trialkylphenole (EO-Grad: 3 bis 50, Alkylrest: C₄-C₉), ethoxylierte Fettalkohole (EO-Grad: 3 bis 50, Alkylrest C₈-C₃₆), sowie Alkali- und Ammoniumsalze von Alkylsulfa-
- 45

11

ten (Alkylrest: C₈-C₁₂), von Schwefelsäurehalbestern ethoxylierter Alkanole (EO-Grad: 4 bis 30, Alkylrest: C₁₂-C₁₈) und ethoxylierter Alkylphenole (EO-Grad: 3 bis 50, Alkylrest: C₄-C₉), von Alkylsulfonsäuren (Alkylrest: C₁₂-C₁₈) und von Alkylarylsulfonsäuren (Alkylrest: C₉-C₁₈). Bevorzugte Emulgatoren sind Natriumdodecylsulfat und Polysorbatfettsäureester.

Die beschriebenen Polymerkomplexe sind als Feststoffe bei Raumtemperatur über einen langen Zeitraum hinweg ohne Verlust an Wasserstoffperoxid haltbar. Gegenüber den meisten pharmazeutisch verwendeten Formulierungsbestandteilen verhalten sie sich inert. Somit bestehen hinsichtlich ihrer Formulierung in topischen Mitteln keine Beschränkungen. Als Formulierungsbestandteile werden entsprechend der gewünschten Zubereitungsform die üblichen pharmazeutischen oder kosmetischen Träger und Hilfsmittel verwendet.

Als Formulierungsbestandteile können beispielsweise Alkohole wie Ethanol, Propanol, Isopropanol, Phenoxyethanol, Phenoxy-1- und Phenoxy-2-propanol, Polyole wie Propylenglykol, Glycerin oder Polyethylenglykole, Silicone, Ester oder Glyceride von Fettsäuren, beispielsweise Isopropylmyristat, Myricylcerotinoat, Cetylpalmitat, Glyceride der Palmitinsäure, Stearinsäure, Linolsäure, Linolensäure oder Ölsäure, Phospholipide, wie Kepheline oder Lecithine, Stärken, modifizierte Stärken oder Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Vaseline oder Paraffine, dienen. Darüber hinaus können die Formulierungen Bestandteile enthalten, die für ihre Herstellung notwendig sind, z.B. die obengenannten Tenside.

Für die topische Applikation der genannten Mittel geeignete Formulierungen sind beispielsweise Puder, Salben, Cremes, Gele oder Sprays für die Prophylaxe bakterieller Hautinfektionen, z.B. bei der Wundversorgung, oder die Behandlung bakterieller Hautinfekte, beispielsweise bei der Akne vulgaris. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Mittel in Form von antibakteriellen Lippenstiften formuliert werden. Bei Verwendung löslicher Komplexe können diese zusammen mit Klebemitteln für Pflaster verfilmt werden. Die so hergestellten Pflaster weisen einen desinfizierenden Depoteffekt auf. Da die erfindungsgemäßen Mittel in der Regel Einsatzstoffe beinhalten, die pharmazeutisch anerkannt sind, bestehen hinsichtlich ihrer Anwendung im humanmedizinischen Bereich keine Bedenken.

BEISPIELE

Verwendetes Ausgangsmaterial

- 5 - Stabilisiertes Wasserstoffperoxid: 50 %ige wäßrige Lösung, stabilisiert mit 0.082 Gew.-% kolloidalem Silber; Handelsprodukt der Fa. Hungerbach GmbH, Mörsdorf.
- Polyvinylpyrrolidon K30: K-Wert 30 nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932) 18, 71.; Handelsprodukt der BASF.
- 10 - Polyvinylpyrrolidon, vernetzt: Crospovidone®, Handelsprodukt der BASF AG.
- Polyvinylcaprolactam: K-Wert 30
- Copolymer aus Vinylimidazol/Vinylpyrrolidon (VI/VP = 9:1) hergestellt nach folgender Vorschrift:
- 15 In einer Rührapparatur mit aufgesetztem Rückflußkühler wurde ein Gemisch aus 9 Teilen N-Vinylimidazol (VI), 1 Teil N-Vinylpyrrolidon (VP), 0,3 Teilen N,N'-Divinylimidazolidon, 100 Teilen Wasser und 0,1 Teilen Natronlauge (5%ig) vorgelegt und unter Zusatz von 0,1 Teilen eines vernetzten, wenig
- 20 quellbaren Polymerisats auf Basis von VI und/oder VP im Stickstoffstrom auf 70°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde 6 h polymerisiert. Das erhaltene Fällungspolymerisat wurde abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und bei 60°C getrocknet. Man erhielt ein weißes, körniges Produkt in einer
- 25 Ausbeute von 96,5%.
- Copolymer aus Ethylacrylat/Methacrylsäure (EA/MAS: 1/1): Kollicoat MAE30 D der BASF AG.

Analytik

- 30 Der Wasserstoffperoxidgehalt der erfindungsgemäßen Polymerkomplexe wurde durch Titration mit Kaliumpermanganat bestimmt. Die Bestimmung des Metallgehalts der erfindungsgemäßen Polymerkomplexe erfolgte durch Atomabsorptionsspektrometrie.
- 35 Der Wassergehalt der Polymerkomplexe wurde durch Karl-Fischer Titration bestimmt.

Homogene Polymer-Wasserstoffperoxid-Silber-Komplexe
(Beispiele 1-3)

40

Beispiel 1 (Herstellung durch Sprühtrocknung)

In einem Trockenturm (D 900 mm; H 1400 mm) wurde mit Hilfe einer Zweistoffdüse bei einem Druck von 1,5 bar eine Lösung aus

- 45 500 g Polyvinylpyrrolidon K30
- 153 g Wasserstoffperoxid (50 %-ige wäßrige Lösung stabilisiert mit 0.126 g kolloidalem Silber) und

13

1347 g Wasser

versprüht. Die Trocknung erfolgte mittels Stickstoff bei 1 bar und einer Turmeingangstemperatur von 160°C sowie einer Turmausgangstemperatur von 70°C. Das entstandene Pulver wurde über einen Zyklon vom Gasstrom abgetrennt. Das erhaltene Pulver wies einen Peroxidgehalt von 12.9 Gew.-%, einen Silbergehalt von 0.019 Gew.-% und einen Wassergehalt von 3 Gew.-% auf.

Beispiel 2 (Herstellung durch Sprühtrocknung)

10

150 g Polyvinylpyrrolidon und 5.6 g Silbernitrat wurden in 500 ml Ethanol gelöst und 60 min zum Rückfluß erhitzt. Anschließend gab man 60 g einer 25 %igen, wäßrigen Wasserstoffperoxid-Lösung zu. Die erhaltene Lösung wurde wie in Bsp. 1 sprühgetrocknet. Das erhalten Pulver wies einen Peroxidgehalt von 8 Gew.-%, einen Silbergehalt von 1,9 Gew.-% und einen Lösemittelgehalt von 1 Gew.-% auf.

Beispiel 3 (Herstellung durch Wirbelbettrocknung)

20

Die Herstellung durch Wirbelbettrocknung erfolgt in einem Granulierzylinder, der nach unten durch einen Lochboden mit Siebauf-
lage (Maschenweite 10-500 µm) und nach oben durch 4 Filtersäcke, welche alle 15 sec durch Druckluft freigeblasen werden, abge-
schlossen ist. 28 cm oberhalb des Siebbodens befindet sich eine dem Siebboden entgegengerichtete Zweistoffdüse. Die Dosierung der Wasserstoffperoxid-Silber-Lösung erfolgt mittels einer Schlauchpumpe und Zugabegeschwindigkeiten von 2,5 bis 100 g/min/1000 g Polymer. Die Einsatzmenge an Polymer beträgt 100 bis 4000 g. Der Gasdurchsatz wird durch eine Abluftklappe reguliert und beträgt 120 m³/h bis 150 m³/h. Als Prozessgas wird Stickstoff verwendet. Die Zulufttemperatur liegt im Bereich von 25 bis 80°C, die Ablufttemperatur im Bereich von 25 bis 70°C.

250 g Polyvinylcaprolactam wurden bei einem Gasstrom von 120 m³/h im Wirbelbett vorgelegt und bei 50°C mit 153 g einer 50 Gew.-%igen wäßrigen Wasserstoffperoxid-Lösung, die 0,126 g kolloidales Silber enthielt, besprüht (10 g/min). Anschließend wurde im Gasstrom bei 50°C (150 m³/h; 20 min) getrocknet. Der Peroxidgehalt des erhaltenen Pulvers betrug 23 Gew.-%, der Silbergehalt 0,035 Gew.-% und der Wassergehalt 1 Gew.-%.

Schalenförmige Polymer-Wasserstoffperoxid-Silber-Komplexe
(Beispiele 4 bis 9)

45

14

Beispiel 4 (VI/VP-Wasserstoffperoxid-Silber-Komplex)

200 g unlösliches VI/VP-Polymerisat wurden in einem Wirbelschichtgranulator nach Bsp. 3 vorgelegt und bei 60°C in 4 Intervallen mit jeweils 25 ml und dann in 3 Intervallen mit jeweils 50 ml 20 %igem Wasserstoffperoxid (jew. 20 ml/min) besprüht. Zwischen den Sprühintervallen wurde jeweils 5 min. im Gasstrom getrocknet. Auf die gleiche Weise wurde auf den erhaltenen Polymer-Wasserstoffperoxidkomplex 250 ml einer wäßrigen Silberkolloidsuspension mit einem Silbergehalt von 0.16 Gew.% gesprüht. Der erhaltene Komplex wies einen Peroxidgehalt von 16,8 Gew.-% einen Silbergehalt von 0.196 Gew.-% und einen Wassergehalt von 3,7 Gew.-% auf.

15 Beispiel 5

(Polymer-Wasserstoffperoxid-Silber-Komplex mit Filmbildner)

100 g vernetztes Polyvinylpyrrolidon wurden zunächst wie in Beispiel 4 mit 200 ml einer 15 %-igen Wasserstoffperoxidlösung besprüht. Die erhaltenen Polymer-Wasserstoffperoxid-Komplexe besprühte man in 4 Portionen mit einer Lösung aus 15 g Kollicoat MAE 30 D, 2g Triethylcitrat und 0,1 g kolloidalem Silber in 100 ml Wasser und trocknete wie in Beispiel 3. Der erhaltene Komplex wies einen Peroxidgehalt von 18 Gew.-%, einen Silbergehalt von 0,06 Gew.-% und einen Wassergehalt von 2 Gew.-% auf. Silber und Wasserstoffperoxid wurden bei einem pH-Wert von 5,5 freigesetzt.

Beispiel 6

30 (Polymer-Wasserstoffperoxid-Silber-Komplex mit Filmbildner)

100 g vernetztes Polyvinylpyrrolidon wurden zunächst wie in Beispiel 4 mit 200 ml einer 15 %-igen Wasserstoffperoxidlösung besprüht. Die erhaltenen Polymer-Wasserstoffperoxid-Komplexe besprühte man in 4 Portionen mit einer Lösung aus 15 g Kollicoat MAE 30 D und 2g Triethylcitrat. Anschließend wurde mit einer Lösung aus 0,1 g kolloidalem Silber in 100 ml Wasser besprüht und wie in Beispiel 3 getrocknet.

40 Beispiel 7

(Polymer-Wasserstoffperoxid-Silberkomplex mit Filmbildner)

Es wurde wie in Beispiel 6 verfahren, jedoch wurde anstelle des Silberkolloids eine 0,1 Gew.-%ige Lösung von Silbernitrat verwendet. Der Silbergehalt im erhaltenen Komplex betrug 0,04 Gew.-%.

15

Beispiel 8

(Polymer-Wasserstoffperoxid-Milchsäure-Komplex mit Filmbildner)

100 g vernetztes Polyvinylpyrrolidon wurden in einem Granulierzy-
5 linder (s.o.) vorgelegt und bei 60°C in vier Intervallen mit je-
weils 20 ml und dann in drei Intervallen mit jeweils 40 ml einer
15 gew.-%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösung besprüht (20 ml/
min). Zwischen den Sprühintervallen wurde jeweils 5 min im Gas-
strom getrocknet (150 m³/Stunde; 60°C).

10

Anschliessend sprühte man in 4 Portionen eine Lösung aus 15 g
Kollicoat®MAE30D in 100 ml Wasser auf und trocknete erneut 20
min. Hiernach sprühte man eine Lösung von 1 g Milchsäure in 100
ml Wasser in 4 Portionen auf und trocknete erneut.

15

Der erhaltene Polymerkomplex wies einen Wasserstoffperoxidgehalt
von 19 Gew.-% und einen Wassergehalt von 1 Gew.-% auf.

Beispiel 9

20 (Polymer-Wasserstoffperoxid-Silber-Komplex mit Filmbildner)

Beispiel 8 wurde wiederholt, jedoch wurden 200 ml einer 15
gew.-%igen Wasserstoffperoxidlösung, die mit 0,025 Gew.-% Silber
stabilisiert ist, verwendet.

25

Der Wasserstoffperoxidgehalt des erhaltenen Produkts betrug
20 Gew.-%, der Silbergehalt 0,024 Gew.-% und der Wassergehalt
1,5 Gew.-%.

30 Formulierungen der erfindungsgemäßen Polymerkomplexe
(Beispiele 10 bis 14)

verwendete Komponenten

- 35 - Polyacrylsäure: Carbopol® C981, der Fa. BF Goodrich Chemical
- Ethylenoxid/Propylenoxid-Blockcopolymer (EO/PO 70/30)
M_n 9840 bis 146000; Lutrol® F 127 der BASF.
- Polyethylenglykol: M_n 400; Lutrol® E 400 der BASF.
- Polyethylenglykol: M_n 4000; Lutrol® E 4000 der BASF.
40 - Silikonöl: Dichte ρ (25°C) 0,95 g/cm³, Viskosität (25°C)
2,5 mm²/s, Dow Corning Fluid 344 (cyclisches Tetra(di-
methyl)siloxan der Dow-Corning.
- Distärkeposphat auf Basis von Maisstärke: Mais PO4 100 K
(P-Gehalt: < 0,1 Gew.-% in Trockenmasse); Fa. Hauser KG

45

Beispiel 10 (Formulierung als Zahncreme)

16

10 g des nach Beispiel 1 hergestellten Komplexes wurden in 78 g Wasser gelöst und in einem Vakuumhomogenisator mit 2 g Carbopol® und 10 g 1,2-Propylenglykol zu einem luftblasenfreien Gel verarbeitet.

5

Beispiel 11 (Gel zur Hautdesinfektion)

10 g Komplex aus Beispiel 1, 75 g Wasser, 5 g 1,2-Propylenglykol und 20 g Lutrol® F127 wurden unterhalb 10°C in der für Beispiel 6

10 beschriebenen Weise zu einem Gel verarbeitet.

Beispiel 12 (Formulierung als Salbe)

20 g Komplex aus Beispiel 1 wurden in einer Mischung aus 50 g
15 Lutrol® E 400 und 5 g Wasser gelöst und auf 55-60°C erwärmt.
Anschließend arbeitete man bei dieser Temperatur unter Rühren
25 g Lutrol® E 4000 ein und ließ unter Rühren abkühlen.

Beispiel 13 (Formulierung als Konzentrat für Mundspülungen)

20

25 g Komplex aus Beispiel 1 wurden in einer Mischung aus 1 g
1,2-Propylenglykol, 9 g Ethanol und 65 g Wasser gelöst.

Beispiel 14 (Formulierung als Puderspray)

25

2,5 g Komplex aus Beispiel 1 wurden in einem Mikronisator mikro-
nisiert und zusammen mit 1 g Silikonöl (s.o.) und 2,5 g Mais-
stärke-Diphosphat in ein Druckgefäß gegeben. Anschließend be-
füllte man mit 5 g Pentan und 2,2 g Propan/Butan.

30

35

135/Hz/iT

40

45

Patentansprüche

1. Topisches Mittel zur Prophylaxe oder Behandlung bakterieller
5 oder viraler Hautinfektionen, enthaltend wenigstens einen
Polymerkomplex, der im wesentlichen aufgebaut ist aus
 - a) Wasserstoffperoxid,
 - b) wenigstens einem zur Bindung des Wasserstoffperoxids
geeigneten Polymer,
 - 10 c) gegebenenfalls eine weitere therapeutisch aktive Verbindung 1 und
 - d) gegebenenfalls einem Metallkolloid oder Metallsalz
mit der Maßgabe, daß die Polymerkomplexe wenigstens eine der
Komponenten c) oder d) enthalten.
- 15 2. Topisches Mittel nach Anspruch 1, enthaltend Polymerkomplexe,
in denen der Bestandteil b) ein Polymer auf Basis von N-Vinyl-
nyllactamen ist.
- 20 3. Topisches Mittel nach Anspruch 2, enthaltend Polymerkomplexe,
in denen der Bestandteil b) aufgebaut ist aus
 - 20 bis 100 Gew.-% wenigstens eines N-Vinylactams,
 - 0 bis 80 Gew.-% wenigstens eines copolymerisierbaren, mono-
ethylenisch ungesättigten Monomeren und
 - 25 0 bis 20 Gew.-% wenigstens eines vernetzend wirkenden Monome-
ren.
4. Topisches Mittel nach Anspruch 2 oder 3, in denen das N-Vi-
nyllactam ausgewählt ist unter N-Vinylpyrrolidon, N-Vinyl-
30 piperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylmorpholin-3-on, N-Vi-
nyloxazolidin-4-on.
5. Topisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in
denen der polymere Bestandteil b) ein Homo- oder Copolymer
35 des N-Vinylpyrrolidons oder des N-Vinylcaprolactams mit einem
K-Wert im Bereich von 10 bis 110 ist.
6. Topisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wo-
bei die therapeutisch aktive Substanz ausgewählt ist unter
40 Aldehyden, α -Hydroxycarbonsäuren, polyhydroxylierten Aromaten
oder Hydroxylcarbonsäuren.
7. Topisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wo-
bei das Metall der Komponente d) ausgewählt ist unter Cu, Ag,
45 Au, Rh, Ir, Pd, Pt.

18

8. Topisches Mittel nach Anspruch 7, worin die Komponente d) ein Metallsalz oder Kolloid des Silbers ist.
9. Topisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
5 enthaltend Polymerkomplexe mit schalenförmigem Aufbau, wobei die Polymerkomplexe auf einem Kern angeordnet sind.
10. Topisches Mittel nach Anspruch 9, wobei der Kern ein vernetztes, wasserunlösliches, zur Komplexbildung mit Wasserstoffperoxid geeignetes Polymer ist.
10
11. Topisches Mittel nach Anspruch 9 oder 10, enthaltend Polymerkomplexe mit mehrschaligem Aufbau, wobei der Kern aus Polymer b) und Komponente a) und gegebenenfalls Komponente d) oder
15 aus Polymer b) und Komponente c) sowie gegebenenfalls Komponente d) und die Schalen aus Polymer b), Komponente a) und gegebenenfalls Komponente d) oder aus Polymer b), Komponente c) und gegebenenfalls Komponente d) oder einem polymeren Filmbildner aufgebaut sind.
20
12. Topisches Mittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend Polymerkomplexe, worin
Bestandteil a) 0,5 bis 30 Gew.-%,
Bestandteil b) 50 bis 99,5 Gew.-%,
25 Bestandteil c) 0 bis 15 Gew.-% und
Bestandteil d) 0 bis 5 Gew.-%,
jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerkomplexe, ausmacht.

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/EP 97/05291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K33/40 A61K7/48 A61K9/16 A61K47/48		
According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 246 380 A (JOHNSON & JOHNSON PRODUCTS INC.) 25 November 1987 see the whole document, in particular examples VIII-XVII ---	1-5,7,8,12
X	WO 94 15648 A (BAUSCH & LOMB INC.) 21 July 1994 see the whole document, in particular claims 1, 6, 7 ---	1-5,7,8,12
X	WO 91 07184 A (GAF CHEMICALS CORP.) 30 May 1991 cited in the application see the whole document, in particular examples 1, 2 ---	1-6,12
--- -/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">5 March 1998</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">11/03/1998</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Orviz Diaz, P</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05291

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 117 612 A (OLIN CORP) 5 September 1984 see claims	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05291

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 246380 A	25-11-87	US 4646730 A	03-03-87
		AU 592123 B	04-01-90
		AU 6482486 A	26-11-87
		BR 8605502 A	12-01-88
		CA 1277910 A	18-12-90
		DE 3687415 A	11-02-93
		ES 2053444 T	01-08-94
		IE 58402 B	08-09-93
		JP 2112006 C	21-11-96
		JP 8030012 B	27-03-96
		JP 62277330 A	02-12-87
WO 9415648 A	21-07-94	US 5364601 A	15-11-94
		AU 5874694 A	15-08-94
		CN 1090129 A	03-08-94
WO 9107184 A	30-05-91	US 5008093 A	16-04-91
		US 5008106 A	16-04-91
		US 5066488 A	19-11-91
		CA 2028354 A	09-05-91
		US 5108742 A	28-04-92
EP 117612 A	05-09-84	US 4521403 A	04-06-85
		AU 556093 B	23-10-86
		AU 2363584 A	26-07-84
		CA 1223214 A	23-06-87
		JP 1414985 C	10-12-87
		JP 59161312 A	12-09-84
		JP 62021764 B	14-05-87
		US 4592489 A	03-06-86
		US 4567036 A	28-01-86

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05291

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K33/40 A61K7/48 A61K9/16 A61K47/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 246 380 A (JOHNSON & JOHNSON PRODUCTS INC.) 25. November 1987 siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele VIII-XVII	1-5, 7, 8, 12
X	WO 94 15648 A (BAUSCH & LOMB INC.) 21. Juli 1994 siehe das ganze Dokument, insbesondere Ansprüche 1, 6, 7	1-5, 7, 8, 12
X	WO 91 07184 A (GAF CHEMICALS CORP.) 30. Mai 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 1, 2	1-6, 12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. März 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/03/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Orviz Diaz, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05291

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 117 612 A (OLIN CORP) 5.September 1984 siehe Ansprüche -----	1-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05291

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 246380 A	25-11-87	US 4646730 A	03-03-87
		AU 592123 B	04-01-90
		AU 6482486 A	26-11-87
		BR 8605502 A	12-01-88
		CA 1277910 A	18-12-90
		DE 3687415 A	11-02-93
		ES 2053444 T	01-08-94
		IE 58402 B	08-09-93
		JP 2112006 C	21-11-96
		JP 8030012 B	27-03-96
		JP 62277330 A	02-12-87
WO 9415648 A	21-07-94	US 5364601 A	15-11-94
		AU 5874694 A	15-08-94
		CN 1090129 A	03-08-94
WO 9107184 A	30-05-91	US 5008093 A	16-04-91
		US 5008106 A	16-04-91
		US 5066488 A	19-11-91
		CA 2028354 A	09-05-91
		US 5108742 A	28-04-92
EP 117612 A	05-09-84	US 4521403 A	04-06-85
		AU 556093 B	23-10-86
		AU 2363584 A	26-07-84
		CA 1223214 A	23-06-87
		JP 1414985 C	10-12-87
		JP 59161312 A	12-09-84
		JP 62021764 B	14-05-87
		US 4592489 A	03-06-86
		US 4567036 A	28-01-86